

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2540 号 氏名 小森 岳

論文審査担当者 主査 川尻 秀一



副査 華山 力成



向田 直史



### 学位請求論文

題 名 IL-18 is highly expressed in inflammatory infiltrates of submandibular glands in patients with immunoglobulin G4-related disease IL-18 is highly expressed in inflammatory infiltrates of submandibular glands in patients with immunoglobulin G4-related disease

掲載雑誌名 Human Pathology 第 46 巻第 12 号 1850 頁～1858 頁  
平成 27 年 12 月掲載

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、近年日本で提唱された新しい疾患概念であり、血清 IgG4 の高値、諸臓器への IgG4 陽性細胞浸潤、及び線維化を特徴とする疾患である。臨床像や、診断、治療については、これまで多くの報告がされてきているが、その病態についてはまだ不明な点が多い。これまで IgG4-RD においては、Th2 優位な炎症性疾患であるとされていた。また、Th2 優位な疾患である気管支喘息の中に IL-18 が関与しているタイプが存在している。そこで、本研究では、Th2 優位とされる IgG4-RD において、Th1 サイトカインである IL-18 の関与について検討した。

IgG4-RD20 症例の顎下腺組織について、免疫染色および qRT-PCR を行った。顎下腺唾石症または顎下腺多形線腫と診断された顎下腺摘出症例 30 例、炎症性リンパ節腫脹と診断されたリンパ節摘出症例 19 例を対照群とした。

IgG4-RD では対照群と比較して、タンパク質レベルおよび mRNA レベルで、共に有意に IL-18 の発現が強かった。また、IL-18 と IL-13、および IL-18 と IFN- $\gamma$  の発現に相関を認めた。一方で、IL-18 と IL-4 の発現には相関は認めなかった。IL-18 は Th1 細胞に対して、Th1 のみならず Th2 サイトカインも誘導することが分かっており、中西らはこのような Th1 細胞を Super Th1 細胞と呼んでいる。Super Th1 細胞は IL-18 の刺激により、IL-13 を誘導するが、IL-4 は誘導しないことも分かっており、上記のような結果に結びついたことが推察された。また、IL-13 および IFN- $\gamma$  について、蛍光 2 重染色を行うと、IL-13 と IFN- $\gamma$  が共陽性となる細胞を見出すことができた。この細胞が Super Th1 細胞であることが推察された。以上のような結果から、IgG4 関連疾患の発病には IL-18 の関与が示唆された。

以上本研究は、IgG4 関連疾患の発病機序の一端を明らかにしたもので、価値ある労作として学位論文に値すると評価された。